

**PLAN DEL AÑO FISCAL 2003 DE LOS
INSTITUTOS NACIONALES DE LA
SALUD PARA INVESTIGACIONES
RELACIONADAS CON EL VIH**

IV. TERAPÉUTICA

**PREPARADO POR LA
OFICINA DE INVESTIGACIONES DEL SIDA,
INSTITUTOS NACIONALES DE LA SALUD**

ÁREA DE ÉNFASIS:

Terapéutica

ASUNTOS CIENTÍFICOS

Las investigaciones continuas sobre la patogénesis y tratamientos de la enfermedad de VIH, y sus manifestaciones, continúan proporcionando percepciones importantes que nos han llevado al desarrollo de posibles terapias antiretrovirales. El uso de dichas terapias continúa causando reducciones significativas de las cargas virales de los pacientes que pueden cumplir y también tolerar estas terapias. Sin embargo, las mejoras asociadas con estas terapias, tal como carga viral reducida, cuentas de células de CD4 aumentada, tasas decrecientes de infección oportunistas (OI) y el mejoramiento de la función inmune también están asociados con toxicidad significativa. El reconocimiento creciente de la variedad y tipos de toxicidades requiere la identificación de regímenes terapéuticos, los cuales son menos tóxicos, favorecen cumplimiento más fácil, limitan el desarrollo de la resistencia a los medicamentos, entran en depósitos virales para inhibir la reproducción viral, y son más fácilmente accesibles. Lo último sigue siendo una necesidad urgente, dado el progreso inflexible de la pandemia y su impacto en países con bajo desarrollo. La agenda científica para esta área de investigaciones se concentra en contestar las preguntas siguientes:

- ¿Existen nuevos blancos virales y celulares contra los cuales se pueden dirigir las terapias?
- ¿Cuáles agentes terapéuticos se pueden desarrollar los cuales se concentran en el virus resistente a los medicamentos y tienen actividad en los compartimientos y depósitos celulares?

- ¿Cuáles son los enfoques terapéuticos mejores para manejar la infección de VIH, incluyendo cuándo comenzar, cambiar o seguir la terapia?
- ¿Cómo se pueden mejorar las propiedades farmacológicas de estos agentes?
- ¿Qué es la farmacocinética de estos medicamentos en las mujeres embarazadas o lactantes, y qué impacto tiene sobre el feto?
- ¿Cuáles son los indicadores para predecir la eficacia de las terapias basadas en la inmunidad?
- ¿Cuál es el impacto de la coinfección sobre el progreso de la enfermedad y tratamiento de ambos el VIH e infecciones coexistentes, tales como la hepatitis B (HBV por sus siglas en inglés), hepatitis C (HCV por sus siglas en inglés), tuberculosis (TB por sus siglas en inglés) o malaria?
- ¿Cuáles son las ramificaciones clínicas y de salud pública de los tratamientos antiretrovirales en los países con bajo desarrollo?
- ¿Qué tipos de intervenciones facilitan la distribución de intervenciones terapéuticas para la enfermedad de VIH en un ambiente con pocos recursos?

**DESARROLLO
PRECLÍNICO DE
AGENTES
TERAPÉUTICOS
NUEVOS**

PRIORIDADES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Avanzar en el descubrimiento y reconocimiento de nuevos blancos virales y celulares.**
- **Desarrollar agentes terapéuticos nuevos que:**
 - › **se concentren en virus resistente a medicamentos;**
 - › **tengan actividad en compartimientos virales y depósitos celulares; y**
 - › **hayan mejorado las propiedades farmacológicas.**
- **Desarrollar modelos ex vivo y de animales para evaluar las propiedades biológicas de los medicamentos, incluyendo su farmacología y toxicología.**

El descubrimiento y validación de blancos virales y celulares nuevos para dirigir el desarrollo de agentes terapéuticos nuevos es una prioridad de las investigaciones patrocinadas por los NIH. Los avances continuos en las investigaciones terapéuticas demuestran la necesidad de las investigaciones continuas del desarrollo de medicamentos patrocinados públicamente o por las industrias, desarrollo preclínico de agentes nuevos,

y pruebas clínicas. La meta de este trabajo no es solamente reducir el paso del progreso de la enfermedad, sino también mejorar la calidad de vida y extender la esperanza de vida para los individuos infectados con VIH tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Los NIH patrocinan un programa activo y exhaustivo de descubrimiento y desarrollo de medicamentos que permite el diseño e identificación de medicamentos nuevos, seguros y más efectivos que se enfocan en el virus resistente a los medicamentos, tienen actividad en depósitos virales y compartimientos celulares, y tienen propiedades farmacológicas mejoradas. Con el desarrollo de modelos *ex vivo* y de animales para evaluar las propiedades biológicas de estos medicamentos (incluyendo su farmacología y toxicología), un mejor entendimiento de su función potencial de los mecanismos de tratamientos se puede apreciar. La función incrementada de las toxicidades en la morbilidad significativa, peor calidad de vida, así como la interrupción de las terapias demuestra la importancia de estos modelos.

Los programas patrocinados por los NIH proporcionan recursos para llevar a cabo pruebas preclínicas de compuestos potenciales contra la infección del VIH y sus secuelas. La identificación de nuevos blancos virales y celulares es crítica si los avances significativos continúan en las opciones y métodos de tratamientos. Las toxicidades asociadas con las terapias actuales y su impacto en el cumplimiento, calidad de vida y morbilidad concomitante hace que los modelos *ex vivo* y de animales sean particularmente importantes en la evaluación de estos agentes nuevos. Los esfuerzos adicionales son esenciales para acelerar el desarrollo y pruebas de microbicidas y otras barreras químicas y físicas para parar la transmisión sexual de VIH y STDs. Se ha desarrollado un componente separado en este Plan para esta área crítica de investigaciones patrocinadas por los NIH. La coordinación y cooperación entre los programas patrocinados por el Gobierno y las industrias farmacéuticas y biotécnicas es esencial para el progreso de agentes potenciales en esta etapa de desarrollo de medicamentos.

INTERVENCIÓN DE TRANSMISIÓN PERINATAL

PRIORIDADES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Desarrollar regímenes terapéuticos para bloquear la transmisión perinatal que se puedan implementar en naciones desarrolladas y bajo desarrollo. Desarrollar estrategias seguras, eficaces, viables y administradas convenientemente para interrumpir la transmisión de VIH de madre a feto.**
- **Evaluar la seguridad y farmacocinética de los agentes antivirales en mujeres embarazadas y lactantes, incluyendo los estudios en el traspaso a través de la placenta de los agentes y seguridad para el feto.**

- **Evaluar la farmacocinética, metabolismo, absorción de tejidos, y eliminación de medicamentos en recién nacidos.**
- **Efectuar estudios para evaluar y reducir toxicidad a corto y largo plazo de medicamentos antiretrovirales en mujeres durante el embarazo, y sus hijos quienes fueron expuestos perinatalmente.**

También es necesario prestar más atención al desarrollo y pruebas de las intervenciones para detener la transmisión perinatal. A pesar del éxito en muchos ambientes, la transmisión materno-infantil continúa siendo un problema signficante en los países con bajo desarrollo y ambientes de pocos recursos. Los avances en los conocimientos de no solo las intervenciones farmacológicas, sino también el impacto de dichas intervenciones en el feto, el potencial de toxicidad a corto y largo plazo y el paso de los agentes a través de la placenta son necesarios.

Se han efectuado avances significativos en el tratamiento, supervisión y entendimiento de la infección de VIH, desde el éxito del primer Protocolo Pediátrico de Grupo de Pruebas Clínicas de SIDA 076 en la reducción de la transmisión perinatal con zidovudina quimioprofilaxis. Sin embargo, a pesar de estos avances, existen muchas consideraciones en el tratamiento de la infección de VIH durante el embarazo, y todavía no están disponibles los datos para discutir estas consideraciones. Algunos de estos asuntos incluyen la farmacocinética de los agentes antivirales en mujeres embarazadas y lactantes, así como el traspaso a través de la placenta de estos agentes. Algunos estudios preliminares sugieren que los niveles de la placenta de estos medicamentos pueden ser más altos (o más bajos) que los niveles de la sangre materna. Se desconocen las consecuencias de estos niveles, cómo se debe ajustar la dosis de medicamentos y las consecuencias a corto y largo plazo de estos hallazgos.

De igual importancia es que la mayoría de las infecciones con el VIH perinatales están ocurriendo en los países con bajo desarrollo, donde una serie compleja de desafíos han demorado el uso universal de los agentes antivirales para prevenir la transmisión. Los regímenes que son seguros, eficaces, viables y convenientes se necesitan grandemente para bloquear la transmisión perinatal en los ambientes de pocos recursos. Un área de estudio importante es la de toxicidades potenciales a corto y largo plazo de estos agentes en ambos niños infectados y no infectados con VIH los cuales fueron expuestos perinatalmente a los medicamentos antiretrovirales.

**DESARROLLO DE
TERAPÉUTICA
INMUNOLÓGICA**

PRIORIDADES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Desarrollar y evaluar los enfoques terapéuticos que mejorarán y mantendrán la función inmune.**
- **Identificar y reconocer los indicadores para predecir la eficacia de las terapias basadas en la inmunidad.**

Durante el impacto inicial de la actividad viral después de la infección de VIH, ocurren niveles altos de reproducción viral. Estudios recientes efectuados domésticamente, así como internacionalmente, han proporcionado percepciones adicionales hacia la patogénesis de la infección de VIH y dentro de la función de los factores inmunes individuales en contener la infección (punto fijo virológico). Mientras que la iniciación de la terapia antiretroviral altamente activa (HAART) ha brindado mejorías inmensas con la restauración de la función inmune, así como parámetros inmunológicos mejorados, es necesario realizar estudios adicionales para determinar cuáles enfoques terapéuticos puede mejorar y mantener la función inmune. Similarmente, se necesita la identificación de indicadores que pronosticarán la eficacia de las terapias basadas en la inmunidad.

**EVALUACIÓN
CLÍNICA DE
TERAPIAS**

PRIORIDADES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Determinar estrategias terapéuticas óptimas incluyendo cuándo comenzar, cambiar, seguir, o “interrumpir” las terapias.**
- **Concentrarse en poblaciones, especialmente las mujeres, usuarios de drogas por inyección (IDUs por sus siglas en inglés), niños, adolescentes, adultos mayores, y en los grupos raciales/étnicos.**
- **Identificar los regímenes con actividades mejoradas de toxicidad, eficacia, farmacocinética en los depósitos virales, y potencial de cumplimiento.**
- **Mejorar las capacidades para el seguimiento a largo plazo y evaluar los efectos de las terapias a largo plazo incluyendo los efectos tóxicos demorados o recientes.**

La introducción de HAART ha tenido un impacto significativo en la calidad de vida, restauración inmune, esperanza de vida y supervivencia. A pesar de sus toxicidades significativas, estas terapias han cambiado no solo el curso de la infección de VIH, pero también la percepción de la infección de VIH. Sin embargo, a medida que la epidemia de SIDA continúa sin detenerse en comunidades marginales, tales como las de minorías raciales y étnicas, los pobres y usuarios de drogas y alcohol, existe la necesidad para integrar y retener a dichos individuos en pruebas clínicas. Las tasas incrementales de la infección de VIH en ambos extremos del espectro de la

edad—adolescentes y americanos más viejos—requiere que estas poblaciones se incluyan más y más en las investigaciones patrocinadas por los NIH en números que reflejen la epidemia en progreso. Los esfuerzos nuevos para alcanzar esta meta siguen siendo un foco importante de las pruebas clínicas patrocinadas por los NIH.

La identificación a través de dichas pruebas clínicas de regímenes de tratamientos efectivos con toxicidad decreciente, eficacia en aumento y farmacocinética que facilita el cumplimiento, también será importante. Los cambios metabólicos y morfológicos asociados con estas terapias manifiestan una morbilidad significativa y justifican investigaciones adicionales, especialmente para determinar si el sexo y/o las diferencias raciales afectan la manifestación, exposición o severidad de estas toxicidades. La actividad incremental de los regímenes de medicamentos en depósitos virales se necesita como uno de tantos enfoques para disminuir la resistencia viral. Finalmente, la determinación de la estrategia terapéutica mejor, incluyendo cuándo comenzar, cuándo cambiar, así como si y cuando parar, son preguntas importantes y no se han respondido completamente.

EVALUACIÓN DE LA COINFECCIÓN

PRIORIDADES DE INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Evaluar el efecto de la coinfección especialmente con HBV, HCV o TB en el manejo del VIH. Determinar los efectos bidireccionales de la coinfección y los tratamientos relacionados con el progreso de la enfermedad e interacciones de medicamentos.**
- **Desarrollar agentes nuevos para el tratamiento de HBV, HCV, y TB en el ambiente de la infección de VIH, con atención especial a las interacciones farmacológicas de medicamentos y toxicidad no coincidente.**

Las tasas de la infección de HCV continúan aumentando rápidamente, y la expansión continua de la epidemia de SIDA en las comunidades minoritarias y de usuarios de drogas y alcohol significa que existen números mayores de personas coinfectadas. Se necesita entender mejor para determinar los efectos bidireccionales de la coinfección, y los tratamientos para estas coinfecciones, con respecto al progreso de la enfermedad e interacciones de medicamentos. Además, la hepatitis, tuberculosis, y malaria continúan desempeñando una función significativa como morbidades secundarias en la infección de VIH internacionalmente. Se necesitan agentes nuevos para el tratamiento de HBV, HCV, y TB en el ambiente de la infección de VIH, con atención especial a las interacciones de medicamentos y en minimizar las toxicidades.

INTERNACIONAL

PRIORIDADES PARA INVESTIGACIONES FUTURAS:

- **Ampliar los programas de investigaciones clínicas internacionales en países con recursos limitados.**
- **Evaluar el impacto clínico y de salud pública de las intervenciones profilácticas y terapéuticas para las coinfecciones/OIs.**
- **Evaluar el impacto clínico y de salud pública de los tratamientos antiretrovirales.**
- **Diseñar estudios para mejorar y facilitar la distribución de intervenciones terapéuticas para la enfermedad de VIH.**

La naturaleza global de la pandemia requiere que el tratamiento se analice como un exceso de factores mitigantes potenciales: recursos disponibles, infraestructura para distribuir estas terapias, infecciones coexistentes, e impacto a la salud pública. Aunque es un desafío significativo, los desarrollos terapéuticos deben dirigirse hacia todos los que están afectados por la infección de VIH.

OBJETIVOS Y ESTRATEGIAS CIENTÍFICAS

OBJETIVO:

Identificar y reconocer las funciones virales y celulares requeridas para la reproducción de VIH que se pueden seleccionar para la inhibición del virus. Descubrir y desarrollar agentes nuevos y estrategias terapéuticas dirigidas contra los factores virales y de huésped en la infección y reproducción de VIH.

ESTRATEGIAS:

- Identificar, clasificar y reconocer los blancos virales y de huésped nuevos y transitorios para la terapia contra el VIH (por ej., factores involucrados en la fusión viral, entrada, integración, traslado, reproducción, congregación, brotadura, infección, virulencia, y patogénesis). Desarrollar modelos de pruebas previstos, incluyendo modelos de animales de lentivirus apropiados, para ayudar en identificar los agentes y estrategias activas contra estos blancos.
 - ▶ Desarrollar agentes (incluyendo productos naturales) y estrategias de tratamientos que se dirijan e inhiban el VIH en depósitos y refugios celulares, anatómicos y de los órganos.
 - ▶ Clasificar los agentes potenciales, incluyendo sus perfiles preclínicos, inmunológicos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, tóxicos y teratógenos.
 - ▶ Desarrollar compuestos nuevos y formulaciones químicas, incluyendo microbicidas y otros métodos, adecuados para las vías genitourinarias y gastrointestinales.
 - ▶ Utilizar modelos de órganos o tejidos de animales completos y *ex vivo* de las infecciones de lentivirus para analizar las características biológicas y farmacológicas de los agentes terapéuticos.
- Adquirir información estructural sobre el VIH y los componentes celulares involucrados en la infección de VIH para el diseño de agentes terapéuticos potentes con actividad contra las cepas resistentes a medicamentos. Publicar las estructuras principales a bases de datos accesibles públicamente en tiempo real.
 - ▶ Integrar paradigmas, conceptos y metodologías genómicos e informáticos (pantallas y analizadores basados en micro plaquetas) en el descubrimiento de medicamentos principales y desarrollo de entidades y estrategias terapéuticas.

- ▶ Desarrollar tecnologías adecuadas para acelerar y mejorar el descubrimiento y desarrollo de entidades y estrategias terapéuticas; establecer la infraestructura para proveer los servicios y reactivos que necesitan la comunidad científica.
- ▶ Evaluar la farmacocinética intracelular y actividad de agentes antiretrovirales en tipos de células diferentes, etapas diferentes del ciclo de la célula, y en todos los grupos de edades. Correlacionar los parámetros farmacocinéticos intracelulares con la eficacia/toxicidad de los medicamentos.
- ▶ Desarrollar agentes con características biofarmacéuticas convenientes (por ej., biodisponibilidad mejorada y penetración de tejidos hacia el sistema nervioso central [CNS por sus siglas en inglés] y otros refugios); desarrollar dispositivos o sistemas de distribución de medicamentos que mejoren el perfil farmacocinético de los agentes terapéuticos, seleccionen órganos o tejidos específicos, reduzcan toxicidades y efectos adversos, y resulten en un mejor cumplimiento a regímenes terapéuticos.
- Analizar los mecanismos e implicaciones de la resistencia a los medicamentos y capacidad viral; evaluar los primeros indicadores y mutaciones genotípicas que llevan a la resistencia y resistencia cruzada.
 - ▶ Avanzar las estrategias básicas y aplicadas en base a genes para tratar la infección por el VIH y sus complicaciones. Promover nuevos enfoques y tecnologías para mejorar la distribución de genes que resulta en la expresión regulada y persistente de los genes. Mejorar la distribución de genes *ex vivo* y avanzar conceptos, estrategias y vectores nuevos para la distribución directa *in vivo*.
 - ▶ Desarrollar los modelos matemáticos y de computadoras de la infección de VIH e intervenciones terapéuticas que estimulan y predicen la eficacia, *in vivo*, toxicidad y otros resultados de los regímenes de medicamentos y pruebas clínicas.
 - ▶ Investigar los efectos de células de huésped de medicamentos antiretrovirales.

OBJETIVO:

Llevar a cabo pruebas clínicas (incluyendo el desarrollo de metodologías nuevas) para (1) evaluar la seguridad a corto y largo plazo de la eficacia de los agentes y estrategias terapéuticas contra la infección de VIH; (2) identificar métodos de tratamientos óptimos y apropiados en individuos infectados con VIH con o sin experiencia en tratamientos; y (3) definir, evaluar y mitigar los factores que afectan desfavorablemente el éxito de las estrategias terapéuticas contra la infección de VIH. Estimular los diseños de pruebas clínicas que adelantan el entendimiento de la patogénesis y progreso de la enfermedad. Desarrollar asociaciones apropiadas para diseñar y llevar a cabo estudios clínicos doméstica e internacionalmente.

ESTRATEGIAS:

Pruebas clínicas de agentes terapéuticos

- Llevar a cabo pruebas clínicas de agentes terapéuticos potenciales y combinaciones de agentes para determinar la farmacocinética, biodisponibilidad de tejidos, efectos de actividad antiviral en el sistema inmune, seguridad y eficacia clínica.
 - ▶ Evaluar las combinaciones mejores de los agentes seleccionados para la sinergia antiviral, mecanismo complementario de acción, toxicidad mínima y resistencia cruzada, administración sencilla y tolerancia.
 - ▶ Evaluar las terapias y estrategias mejores para individuos quienes tienen la infección aguda o reciente, infección crónica pero sin terapia antiretroviral previa, y aquellos con terapia antiretroviral previa, incluyendo los pacientes con virus resistente a numerosos medicamentos.
 - ▶ Apoyar las pruebas clínicas para analizar
 - la eficacia a largo plazo (incluyendo toxicidades) de estrategias terapéuticas,
 - medida del tiempo, selección y secuencia de agentes antiretrovirales para mejorar los resultados clínicos, y
 - los efectos de la interrupción de tratamientos estructurados en los resultados virológicos, inmunológicos y clínicos.

- Consolidar los esfuerzos para evaluar regímenes nuevos y existentes de tratamientos de medicamentos en pruebas clínicas que reflejan la demográfica de la epidemia, incluyendo poblaciones tradicionalmente menos representadas. Cuando es apropiado, evaluar las diferencias potenciales de sexo, raza, etnicidad, específicas de la edad y relacionadas con el embarazo, en la eficacia y seguridad de los medicamentos, incluyendo la farmacocinética, el metabolismo, la absorción en los tejidos y eliminación de medicamentos.
 - ▶ Identificar y evaluar los factores virales y de huésped asociados con el fracaso de los tratamientos antiretrovirales, incluyendo la mal absorción, interacciones de medicamentos, resistencia de medicamentos y cumplimiento subóptimo.
 - ▶ Apoyar las pruebas clínicas para evaluar la seguridad y eficacia de la terapia de genes.
 - ▶ Apoyar los estudios que combinan métodos nuevos terapéuticos (por ej., enfoques basados en células, genes y vacunas terapéuticas) con terapias antiretrovirales avanzadas.
- Estimular y facilitar el estudio de antiretrovirales coformulados. Estimular la cooperación del sector e industria privados en este esfuerzo.
- Evaluar los beneficios o riesgos de los agentes complementarios usados regularmente (herbario, homeopático, y/o naturopático) cuando se usan conjuntamente con la terapia antiretroviral.

Metodología de pruebas clínicas

- Desarrollar y evaluar los indicadores virológicos, inmunológicos y clínicos normalizados para determinar la actividad de los medicamentos; determinar y reconocer el valor pronóstico de los indicadores subrogados en respuesta a varias intervenciones terapéuticas.
- Diseñar, probar y evaluar los métodos para mejorar la retención de pacientes en pruebas clínicas.
- Desarrollar, incorporar, y reconocer los parámetros apropiados de la calidad de vida en las pruebas clínicas de los agentes antiretrovirales.
- Desarrollar la metodología para facilitar los análisis y meta análisis de protocolos cruzados.

Farmacología

- Determinar la relación entre la exposición de los medicamentos (farmacocinética) y los resultados (efecto antiviral, función inmune, y seguridad) para facilitar estrategias de dosis dentro de las pruebas clínicas, así como para el manejo individual de los pacientes.
- Investigar las interacciones de medicamentos entre los tratamientos usados regularmente para la enfermedad relacionada con VIH y sus complicaciones, así como otras sustancias que se puedan utilizar por individuos infectados con el VIH.

Depósitos virales

- Evaluar la presencia y persistencia del VIH en diferentes compartimientos de tejidos durante HAART; investigar la función de los refugios anatómicos y celulares en el desarrollo de la resistencia de medicamentos, transmisión y implantación de depósitos a largo plazo del VIH.

Resistencia y capacidad viral

- Investigar el uso de los ensayos fenotípicos y genotípicos antiretrovirales a tiempo real en el manejo de la terapia antiretroviral a través de un espectro amplio de pacientes.
- Evaluar el impacto de la transmisión de las cepas de VIH resistentes a medicamentos en el progreso y terapia de la enfermedad.

Cumplimiento

- Apoyar las investigaciones de la eficacia de enfoques farmacológicos, intervenciones de comportamientos, y otros enfoques para facilitar el cumplimiento mejor a los regímenes antiretrovirales.
- Desarrollar métodos mejores para evaluar el cumplimiento con los regímenes de tratamientos a través de una variedad de poblaciones afectadas; comparar y reconocer medidas de cumplimiento con relación a los tratamientos de VIH.

Transmisión

- Evaluar la función de la terapia antiretroviral (u otros métodos de tratamientos) administrados en el período inmediatamente después de la exposición al VIH en la prevención de la transmisión del VIH.

- Llevar a cabo pruebas clínicas de agentes microbianos y otras barreras químicas y físicas para demostrar la seguridad y eficacia en la reducción de la transmisión sexual de VIH.

Coinfección con el virus de hepatitis B y/o C

- Evaluar los efectos bidireccionales de la coinfección con el virus de hepatitis B y/o C en individuos con VIH. Evaluar el impacto de la terapia potente antiretroviral en el ambiente de la hepatitis, incluyendo reactivación de los virus hepáticos, tratamientos de hepatitis viral en pacientes coinfectados y el desarrollo de complicaciones de hepatitis viral en las últimas etapas.

Internacional

- Mejorar el desarrollo de las colaboraciones internacionales que asistirán en llevar a cabo cuestiones de investigaciones terapéuticas pertinentes incluyendo poblaciones de adultos y niños infectados con VIH de otros países.
- Ayudar las naciones con bajo desarrollo, como aplique, en transferir tecnología para facilitar la evaluación de agentes antiretrovirales y otras terapias en ambientes locales.
- Evaluar las barreras para la distribución del cuidado eficaz de VIH/SIDA y la capacidad de llevar a cabo pruebas terapéuticas internacionales por medio de la implantación o expansión de centros clínicos multidisciplinarios.
- Desarrollar/ampliar las infraestructuras para llevar a cabo investigaciones clínicas multidisciplinarias e internacionales, incluyendo servicios confiables de supervisión de laboratorios (pruebas rutinarias hematológicas, inmunológicas, virológicas, etc.).

OBJETIVO:

Desarrollar estrategias para evaluar, prevenir, y tratar complicaciones antiretrovirales relacionadas con terapias.

ESTRATEGIAS:

- Evaluar efectos tóxicos demorados o recientes potenciales de la terapia antiretroviral seguidos de la administración a corto plazo de regímenes de profilaxis, así como también durante tratamientos crónicos.
- Apoyar las investigaciones sobre la patogénesis y mecanismos de las complicaciones de regímenes terapéuticos utilizados para tratar la enfermedad de VIH y sus trastornos asociados.
- Desarrollar y probar los enfoques para prevenir o invertir irregularidades metabólicas potenciales (por ej., cambios en la composición del cuerpo, desarrollo de aterogénesis y trastornos endocrinos, y cambios en la estructura ósea y muscular) en base a un entendimiento de los mecanismos por los cuales las terapias antivirales y/o la supresión de la reproducción de VIH pueda afectar los procesos metabólicos.
- Integrar los estudios metabólicos, endocrinos, cardiovasculares y óseos en las pruebas de tratamientos continuos y planificados, incluyendo las pruebas de interrupción de tratamientos, las cuales puedan proporcionar la oportunidad para contestar preguntas importantes relacionadas con las complicaciones potenciales de la terapia antiretroviral.

OBJETIVO:

Identificar y reconocer los blancos moleculares potenciales para el descubrimiento y desarrollo de agentes para la prevención y tratamiento de infecciones relacionadas con el VIH. Desarrollar y evaluar agentes y estrategias nuevas para prevenir y tratar las OIs y otras coinfecciones, especialmente HBV, HCV, TB y el papiloma virus humano (HPV por sus siglas en inglés).

ESTRATEGIAS:

- Mejorar nuestro entendimiento de la interacción entre las deficiencias inmunes asociadas con el VIH y el comienzo, así como los tipos de complicaciones contagiosas.
 - ▶ Desarrollo de sistemas de culturas *in vitro* para los microorganismos oportunistas, tales como *Pneumocystis carinii*, criptosporidia, microsporidia; desarrollar modelos de animales que predican la eficacia de agentes potenciales para prevenir y/o tratar las OIs.
 - ▶ Describir la estructura y función de blancos moleculares potenciales de microorganismos oportunistas asociados con el VIH. Apoyar programas preclínicos de desarrollo de medicamentos para desarrollar terapias contra patógenos asociados, especialmente *Pneumocystis*, *Cryptosporidium*, complejo de *Mycobacterium avium* (MAC por sus siglas en inglés), *Mycobacterium tuberculosis* (TB por sus siglas en inglés), microsporidia, virus JC (JCV, el agente etiológico de leucoencefalopatía multifocal progresiva [PML por sus siglas en inglés]), citomegalovirus (CMV por sus siglas en inglés), HPV, hongo resistente al ázoe, y otras coinfecciones prominentes, con énfasis en los enfoques y agentes innovadores con biodisponibilidad favorable y farmacocinética
 - ▶ Analizar la interacción compleja entre la infección de VIH y los microorganismos de OIs sobre la patogénesis, presentación, y consecuencias de la enfermedad en adultos y niños.
 - ▶ Determinar la función de la inmunidad preexistente en las OIs dominantes; evaluar las terapias basadas en la inmunidad como auxiliares para tratar las OIs.
- Apoyar y estimular el escrutinio basado en mecanismos de compuestos sintéticos nuevos y productos naturales para identificar los agentes candidatos utilizados para tratar las OIs; proporcionar apoyo para la química medicinal, bases de datos estructurales, resíntesis y pruebas de toxicidad.

- ▶ Determinar las estructuras moleculares de alta resolución para proteínas de los microorganismos de OIs; utilizar estas estructuras en el diseño de inhibidores; proporcionar coordenadas para estructuras resueltas a las bases de datos públicamente accesibles en tiempo real; determinar las estructuras de otras macromoléculas de OIs como blancos potenciales.
- Llevar a cabo pruebas clínicas para evaluar agentes para la profilaxis y tratamientos de OIs relacionadas con el VIH; seleccionar OIs que causan morbilidad significativa por medio de estudios epidemiológicos, y empeoradas por la inmunosupresión causada por el VIH.
 - ▶ Llevar a cabo estudios preclínicos de medicamentos contra las OIs (individuales o asociados con la industria) para evaluar sus efectos inmunológicos, farmacocinéticos, farmacodinámicos, tóxicos, reproductivos, y teratogénicos, así como la carcinogénesis a través de la placenta.
 - ▶ Apoyar las pruebas clínicas que evalúan el impacto de regímenes antiretrovirales nuevos sobre los riesgos hacia y manifestaciones de OIs relacionadas con VIH/SIDA en adultos y niños.
 - ▶ Mejorar las estrategias para la prevención simultánea de OIs múltiples relacionadas con tratamientos antiretrovirales; determinar la medida del tiempo óptimo para iniciar/descontinuar la profilaxis para las distintas OIs; desarrollar estrategias de OI mejoradas para minimizar las toxicidades y el desarrollo de microorganismos resistentes a los medicamentos.
 - ▶ Apoyar investigaciones clínicas relacionadas con los tratamientos de abuso de drogas para reducir las OIs entre los usuarios de drogas infectados con VIH; desarrollar y evaluar las intervenciones para facilitar un mejor cumplimiento a terapias entre la población con VIH y los usuarios de drogas y alcohol y/o enfermedades mentales.
 - ▶ Apoyar las pruebas clínicas, domésticas e internacionales, de individuos coinfectados con VIH y TB (ambos la infección activa y latente). Evaluar la seguridad y eficacia de los regímenes de tratamientos en pacientes coinfectados. Determinar la duración del tratamiento óptimo. Evaluar los regímenes relacionados con el grado de inmunosupresión (enfermedad de VIH reciente contra la intermedia contra avanzada).

- ▶ Evaluar las interacciones de los medicamentos entre los agentes antituberculosos y medicamentos contra el VIH. Apoyar la investigación de agentes nuevos antituberculosos con menos efectos secundarios, interacciones de medicamentos, y/o acción contra la TB resistente a múltiples medicamentos (MDR-TB por sus siglas en inglés).
- ▶ Apoyar las pruebas clínicas investigando la eficacia y riesgos del tratamiento de hepatitis C en individuos que están coinfectados con VIH y HCV.
- ▶ Apoyar las pruebas clínicas para evaluar la seguridad y farmacocinética de agentes existentes y experimentales dedicados a tratar o prevenir las OIs en infantes, niños y mujeres embarazadas infectados con VIH.
- Desarrollar los mecanismos para identificar los individuos infectados con VIH bajo alto riesgo de desarrollar OIs específicas para mejorar la eficacia de los diseños de pruebas clínicas y la relación de riesgo/beneficio de los medicamentos utilizados actualmente para profilaxis y tratamientos.
 - ▶ Apoyar las investigaciones sobre la eficacia de enfoques farmacológicos y otros en promover el cumplimiento a los regímenes contra las OIs.
 - ▶ Investigar los indicadores sustitutos de la enfermedad de TB que pudiesen diferenciar entre la infección latente, activa y destruida en individuos coinfectados.
 - ▶ En individuos coinfectados con VIH y TB, determinar cómo cada infección influye o cambia la otra enfermedad con respecto al progreso y respuesta a terapia.
 - ▶ En individuos coinfectados con VIH y HCV, determinar cómo cada infección influye o cambia la otra enfermedad con respecto al progreso y respuesta a la terapia.
- Analizar los impactos diferenciales de la adquisición principal de patógenos de OIs comparado a la reactivación de las infecciones latentes en las manifestaciones y tratamientos de las enfermedades.

- Desarrollar ensayos y metodologías clínicamente útiles para diagnósticos tempranos y rápidos de OIs, evaluación cuantitativa de respuestas microbiológicas, y pruebas de sensibilidad a los medicamentos de microorganismos oportunistas, especialmente *M. tuberculosis*, *M. avium*, patógenos entéricos, *P. carinii*, CMV, hongos, toxoplasma y JCV.
- Desarrollar vacunas específicas para OIs; determinar la habilidad de los adultos y niños infectados con VIH a responder a las vacunas actuales y nuevas contra las OIs durante el curso de su infección de VIH.
- Desarrollar formulaciones, vías de administración, y sistemas de distribución para medicamentos contra OIs existentes y experimentales adecuados para usar en infantes, niños y otras poblaciones.
- Desarrollar, incorporar, y reconocer los parámetros apropiados de la calidad de vida en pruebas clínicas de agentes utilizados para prevenir o tratar las OIs.
- Cooperar con el sector privado para aumentar la participación e inversión en investigaciones de descubrimiento y desarrollo de medicamentos de OIs, especialmente en áreas donde las necesidades de la salud pública son substanciales; asumir responsabilidad total, cuando sea necesario, para el desarrollo de terapias potenciales con relevancia y necesidad alta de salud pública.

OBJETIVO:

Desarrollar, evaluar e implementar estrategias para interrumpir la transmisión vertical de VIH en países desarrollados y con bajo desarrollo. Incluir estudios de estrategias para interrumpir la transmisión de la lactancia materna; medicamentos incluyendo los efectos a corto y largo plazo; y estructura y función de la placenta, y su función en prevenir o facilitar la transmisión del VIH.

ESTRATEGIAS:

Mecanismos de transmisión

- Investigar los mecanismos y medida del tiempo de la transmisión de VIH perinatal (*in utero*, intrapartum y postpartum a través de la leche materna) para facilitar y desarrollar medicamentos/estrategias seleccionadas para disminuir aún más la transmisión perinatal o proporcionar alternativas a las estrategias eficaces actualmente identificadas.
- Investigar los factores de riesgo en la leche materna relacionados con la transmisión de VIH temprana y tardía (por ej., leche materna, carga viral, factores inmunes, mastitis, y lactancia materna exclusiva versus la mezclada).
- Evaluar la influencia de la resistencia preexistente a medicamentos virales maternos sobre la eficacia de regímenes antiretrovirales para prevenir la transmisión perinatal.
- Desarrollar ensayos reproducibles, sensibles y específicos para detectar y cuantificar la cantidad de virus libre de células y relacionado con las células en la leche materna.
- Utilizar y/o desarrollar modelos de animales adecuados para evaluar estrategias nuevas para prevenir la transmisión del lentivirus a través de la placenta y postpartum, y evaluar el paso a través de la placenta de agentes antiretrovirales y sus efectos en la función de la placenta y en el desarrollo y viabilidad del feto.

Intervenciones para reducir la transmisión

- Desarrollar estrategias seguras y convenientemente administradas para interrumpir la transmisión materno-infantil del VIH, usando intervenciones que económicamente accesibles en naciones de pocos recursos, incluyendo estrategias específicas para prevenir la transmisión postnatal de VIH a través de la leche materna.

- Evaluar las estrategias para reducir la transmisión de VIH perinatal cuando la terapia materna antes del parto y durante el parto no sea administrada o no esté disponible (por ej., profilaxis postpartum del infante solamente).
- Desarrollar y evaluar estrategias para la implementación de intervenciones de prevención eficaces en países llenos de recursos o con pocos recursos.
- Apoyar los esfuerzos de cooperación internacionales para llevar a cabo pruebas perinatales.
- Desarrollar y evaluar estrategias para reducir el riesgo de la transmisión vertical del VIH en mujeres embarazadas a sus hijos sin que afecte el tratamiento de las mujeres embarazadas; dichas estrategias pueden incluir agentes antivirales, inmunoglobulina contra VIH, anticuerpos monoclonales, agentes seleccionados a blancos celulares (por ej., bloqueo de receptores citocinas), estrategias basadas en células y genes, suplementos de vitaminas, vacunas contra VIH, adyutores, y virucidas, individuales o en combinación.
- Analizar el efecto de los regímenes antiretrovirales utilizados para indicaciones de la salud materna en el riesgo de la transmisión vertical y otras consecuencias, incluyendo las consecuencias del embarazo.

Asuntos relacionados con las intervenciones antiretrovirales

- Evaluar las toxicidades, farmacocinética (incluyendo transferencia de medicamento a través de la placenta al feto/infante), y actividad antiretroviral de agentes nuevos, agentes existentes, y combinaciones de agentes en mujeres embarazadas y sus neonatos.
- Evaluar el riesgo para el desarrollo del virus materno a la resistencia de medicamentos antiretrovirales con el uso de regímenes de profilaxis antiretroviral de tratamientos cortos y/o más largos, y sus efectos en la transmisión vertical, así como en la salud materna e infantil.
- Apoyar el seguimiento a largo plazo de las mujeres bajo tratamiento para la infección de VIH durante el embarazo, particularmente aquellas quienes de otra manera puedan haber diferido en comenzar los tratamientos, o quienes opten por discontinuar los tratamientos después del parto, para respuestas clínicas duraderas, así como evaluaciones seguras.

- Apoyar el seguimiento a largo plazo de los niños expuestos a terapias antiretrovirales durante el embarazo o postpartum para evaluar los posibles efectos tardíos.
- Evaluar el mecanismo potencial para posibles efectos carcinogénicos o mutágenos de la exposición antiretroviral *in utero*.
- Investigar las interacciones entre la terapéutica de VIH y drogas o utilizadas en los tratamientos de abuso de drogas en mujeres embarazadas; evaluar el impacto de dichas interacciones en el mantenimiento de la terapia contra las adicciones y en la transmisión vertical de VIH.

Pruebas clínicas y otras intervenciones

- Evaluar aún más los riesgos y beneficios de parto por cesárea para reducir la transmisión (or ej., evaluar el riesgo de la morbilidad postpartum en mujeres infectadas con la opción del parto por cesárea y determinar si el beneficio adicional del parto por cesárea para prevenir la transmisión aumenta en las mujeres que reciben HAART).
- Evaluar las investigaciones y desarrollo de diseños nuevos de pruebas clínicas, metodologías estadísticas e investigaciones de indicadores biológicos, sustitutos, y/o otras consecuencias para evaluar la actividad, eficacia clínica, o razones por fracaso de agentes nuevos y enfoques en los tratamientos de mujeres embarazadas y sus hijos.
- Desarrollar, integrar y reconocer los parámetros y métodos apropiados de calidad de vida para medir el cumplimiento de medicamentos antiretrovirales en pruebas clínicas de mujeres embarazadas infectadas con VIH.

Asuntos de implementación

- Mejorar la sensibilidad y particularidades de procedimientos diagnósticos son accesibles, económicos y útiles en ambientes con muchos o pocos recursos para permitir la determinación más rápida posible de la infección de VIH en infantes, y si las terapias antiretrovirales y/o inmunopreventivas afectan la medida del tiempo y sensibilidad de estos ensayos para el diagnóstico.

- Evaluar métodos innovadores, incluyendo pruebas rápidas de anticuerpos de VIH, para identificar la infección del VIH en mujeres embarazadas con la condición de VIH desconocida presente en el parto y evaluar la aceptación de dichas pruebas y profilaxis antiretroviral peripartum por parte de estas mujeres.
- Realizar investigaciones clínicas, operacionales y de servicios de la salud pertinentes a mejorar las consecuencias de la salud en las madres infectadas con VIH y sus niños.

OBJETIVO:

Desarrollar y evaluar enfoques terapéuticos que restauren y sostengan un sistema inmune competente en individuos infectados con VIH.

ESTRATEGIAS:

- Utilizar enfoques hacia la restauración inmunológica en pruebas clínicas; probar hipótesis específicas de la inmunopatogénesis de VIH.
- Evaluar la capacidad del sistema inmune para mantenerse o repararse después de la máxima supresión viral efectiva.
- Desarrollar, reconocer y normalizar métodos nuevos para evaluar la función inmune en pruebas clínicas de adultos y niños.
- Apresurar las pruebas preclínicas y clínicas de citocinas, moduladores de citocinas, y agentes inmunoactivos para prevenir la deterioración inmune aumentada y para reconstituir los sistemas inmunes deficientes.
- Desarrollar y evaluar los enfoques inmunoterapéuticos activos y pasivos para la infección de VIH y sus secuelas.
- Apoyar las investigaciones de los enfoques para facilitar el mejor cumplimiento a regímenes inmunoactivos.
- Evaluar la seguridad y eficacia de administrar los elementos inmunes celulares, incluyendo el uso de células T periféricas aumentadas de la sangre, la médula, trasplante de médula de las células madres de la sangre y trasplante del timo.
- Evaluar el sistema inmune después de la restitución parcial por medio de terapia antiretroviral eficaz. Definir las diferencias cualitativas y cuantitativas entre el sistema inmunológico restituido y el sistema inmune natural para determinar si las deficiencias identificadas se pueden reducir por medio de agentes inmunoactivos.
- Desarrollar nuevas estrategias terapéuticas basadas en estrategias de distribución de genes para proteger células madres maduras de hematopoyesis, células mayormente potentes de hematopoyesis y elementos estromales debido a la destrucción por el VIH.
- Evaluar el potencial para inhibir la reproducción y propagación del VIH modificando la expresión de receptores quimiocinos y/o niveles quimiocinos. Desarrollar agentes para bloquear la unión de VIH a los receptores y coreceptores y así inhibir la entrada dentro de las células.

- Analizar los mecanismos de acción de los agentes de inmunomodulación y proceder con los estudios aplicados y desarrollar los enfoques más prometedores.
- Evaluar los indicadores que puedan identificar a individuos con riesgo a complicaciones avanzadas de terapia.
- Desarrollar escalas y definiciones que permitan una mejor comparación de complicaciones tardías en las pruebas clínicas.
- Evaluar las interrupciones de los tratamientos (TI por sus siglas en inglés) tanto para estimular la respuesta inmune específica de VIH, Interrupción de Tratamientos Estructurados [Structured Treatment Interruption (STI)] como para análisis de los efectos de los tratamientos, Interrupción de Tratamientos Analíticos (Analytic Treatment Interruption (ATI)).
- Evaluar la terapia basada en la inmunidad como accesorio para salvar las estrategias de terapias.
- Evaluar las terapias basadas en la inmunidad para mejorar regímenes limitados de HAART, permitiendo los retrasos en comenzar los tratamientos antiretrovirales (ART por sus siglas en inglés) o retrasos en reiniciar los ART en regímenes de terapias intermitentes programadas (SIT por sus siglas en inglés).

OBJETIVO:

Desarrollar estrategias para evaluar, prevenir, y tratar la infección del VIH en el sistema nervioso y los trastornos del sistema nervioso central y periférico en individuos infectados con VIH. Investigar la eficacia de las terapias de medicinas complementarias y alternativas en el tratamiento de la neuropatía periférica relacionada con el VIH.

ESTRATEGIAS:

- Desarrollar y evaluar estrategias y agentes nuevos, tales como agentes neuroprotectores, los cuales están activos contra caminos supuestos del malfuncionamiento del CNS causado por el VIH en adultos y niños.
- Desarrollar y utilizar los modelos *in vitro* y de animales de las infecciones de lentivirus del CNS y las lesiones del CNS para identificar los agentes terapéuticos para las complicaciones en el sistema nervioso de la infección de VIH.
- Evaluar la función patogénica del secuestro viral en el CNS, incluyendo la función potencial como depósito de persistencia viral y como un sitio de selección independiente de cepas antivirales resistentes a los medicamentos y otros mutantes.
- Diseñar y llevar a cabo pruebas clínicas dirigidas a las complicaciones del sistema nervioso de la infección de VIH en adultos y niños.
- Desarrollar evaluaciones cuantitativas y objetivas (por ej., indicadores sustitutos del líquido cerebroespinal [CSF por sus siglas en inglés], representación neurológica) de los efectos de tratamientos.
- Desarrollar agentes terapéuticos para bloquear la entrada del VIH en el CNS y tratar el VIH en el CNS; evaluar su seguridad y eficacia en las pruebas clínicas.
- Desarrollar las estrategias para manipular los transportadores de medicamentos en la barrera sanguínea y cerebral para facilitar la entrada de los medicamentos antiretrovirales en el compartimiento del CNS.
- Desarrollar mejores estrategias para prevenir, diagnosticar, y tratar la neuropatía periférica en personas infectadas con VIH.

- Clasificar la farmacocinética y farmacodinámica del CNS de medicamentos antiretrovirales; determinar la importancia de la penetración de medicamentos de CNS, particularmente la penetración de la barrera de sanguínea/cerebral, para reducir la infección del CNS en sujetos neurológicamente sintomáticos y asintomáticos.
- Llevar a cabo estudios para determinar las interacciones de medicamentos entre tratamientos comúnmente usados para la enfermedad del VIH y sus complicaciones, con terapias para abuso de drogas, incluyendo drogas sicotrópicas, antidepresivos, y otros trastornos insanos.
- Reconocer y mejorar la eficacia de las pruebas neurosicológicas y neurológicas efectuadas en las pruebas clínicas para identificar pruebas más aptas y determinar los cambios relacionados con los tratamientos en grupos de edades y culturas diferentes.
- Determinar la prevalencia, causas y patogénesis del dolor en individuos infectados con VIH y desarrollar terapias mejores para controlar el dolor.
- Supervisar el CSF para la carga viral de VIH e indicadores de activación inmune en pacientes que participan en estudios de HAART.
- Aclarar mejor la correlación entre la carga viral de VIH en el CSF, los niveles de quimiocina, citocinas proinflamatorias, e indicadores de activación inmune con la enfermedad de CNS en el ambiente de pruebas clínicas.
- Apoyar las investigaciones y desarrollo de metodologías estadísticas nuevas, diseños de pruebas clínicas y selección e investigación de indicadores biológicos, para evaluar la seguridad y eficacia clínica de agentes y enfoques nuevos en el tratamiento de las complicaciones neurológicas de la enfermedad de VIH.
- Apoyar las investigaciones sobre la eficacia de los enfoques farmacológicos y otros para facilitar el cumplimiento mejor a los regímenes terapéuticos en individuos neurológicamente afectados.
- Desarrollar, integrar y reconocer las escalas neurológicas y de calidad de vida funcionales que se dedican a medir el impacto de las complicaciones del sistema nervioso de la infección de VIH en las pruebas clínicas.
- Incorporar selectivamente las evaluaciones neurológicas y neurosicológicas en otras pruebas clínicas relacionadas con el VIH.

ESTRATEGIAS:

OBJETIVO:

Descubrir, desarrollar y evaluar mejores estrategias para la evaluación, tratamiento y prevención de las malignidades relacionadas con el VIH.

Investigaciones de patogénesis y desarrollo de medicamentos preclínico

- Identificar mecanismos y blancos nuevos (por ej., citocinas, factores de angiogénesis y hormonas) para el tratamiento y prevención de los tumores relacionados con el VIH, tales como sarcoma de Kaposi (KS por sus siglas en inglés), linfoma no Hodgkin's (NHL por sus siglas en inglés), y malignidades de HPV (por sus siglas en inglés), incluyendo displasia anogenital y cánceres; desarrollar estrategias terapéuticas nuevas basadas en estos hallazgos.
- Desarrollar modelos *in vitro* de KS y ensayos para inhibidores angiogénicos.
- Promover el escrutinio, descubrimiento, y desarrollo de agentes terapéuticos nuevos con actividad contra malignidades relacionadas con VIH, incluyendo estrategias basadas en patogénesis, agentes con mejor penetración en el CNS, y agentes con perfiles de seguridad mejores.
- Basado en información biológica y bioquímica estructural, desarrollar agentes terapéuticos para el tratamiento de malignidades relacionadas con VIH.
- Desarrollar modelos preclínicos e *in vivo* (por ej., inmunodeficiencia combinada severa de humanos/ratones (SCID por sus siglas en inglés)) para las pruebas de estrategias terapéuticas potenciales contra las malignidades relacionadas con VIH.

Métodos diagnósticos

- Mejorar los métodos para el diagnóstico temprano de malignidades y para la detección temprana del cáncer recurrente.

Evaluación clínica de estrategias terapéuticas y de prevención

- Desarrollar estrategias terapéuticas y preventivas para malignidades relacionadas con VIH basado en un entendimiento mejorado de la función de los agentes contagiosos (por ej., KSHV/HHV-8 (virus de herpes de sarcoma de Kaposi/virus de herpes humano - 8)) y el virus de Epstein-Barr (EBV por sus siglas en inglés) en sus patogénesis.

- Evaluar los enfoques nuevos para el tratamiento de malignidades relacionadas con el VIH a través de pruebas clínicas, y evaluar las interacciones entre los tratamientos de malignidades y tratamientos de la infección de VIH básica.
- Apoyar los enfoques usando tecnologías basadas en genes, tales como una serie de tejidos y micro series en los tratamientos seleccionados de las malignidades relacionadas con el VIH.
- Desarrollar, integrar y reconocer las metodologías de pruebas clínicas para correlacionar las respuestas específicas de los tumores con los beneficios clínicos; desarrollar un sistema representativo que indique la respuesta de pronóstico y supervivencia.
- Estimular los estudios cooperativos en los sistemas de pruebas clínicas para desarrollar los mecanismos para la identificación temprana de los pacientes con alto riesgo para las malignidades. Desarrollar y evaluar estrategias de intervención para reducir el riesgo o prevenir el desarrollo de malignidades.
- Analizar la función de los agentes modificadores inmunes en el tratamiento y prevención de los tumores relacionados con el SIDA.
- Estimular los estudios clínicos de los pacientes infectados con VIH con las malignidades definidas fuera del SIDA. Evaluar el impacto de la terapia en los parámetros virológicos, inmunológicos y de tumores y las interacciones de medicamento a medicamento.
- Explorar las estrategias para atenuar o prevenir las toxicidades asociadas con la terapia, y analizar los efectos de dichas estrategias en los parámetros virológicos e inmunológicos.
- Analizar la función de la exposición *in utero* a los medicamentos antiretrovirales sobre el riesgo de tumores que se desarrollan más tarde, ambos en individuos no infectados e infectados que nacen de mujeres infectadas con VIH quienes recibieron medicamentos antiretrovirales durante el embarazo.

OBJETIVO:

Desarrollar y evaluar estrategias para el tratamiento y prevención de las complicaciones serias relacionadas con el VIH, incluyendo el síndrome de agotamiento, falta de crecimiento, y manifestaciones hematológicas, dermatológicas, renales, metabólicas, pulmonares, cardíacas, gastrointestinales, endocrinológicas, siquiátricas y orales.

ESTRATEGIAS:

- Desarrollar y evaluar estrategias terapéuticas para prevenir y tratar las complicaciones de la infección por el VIH.
- Desarrollar y evaluar enfoques quimiopreventivos convencionales y no convencionales, incluyendo aquellos que contienen dosis cuantitativas de micronutrientes (tales como vitaminas, y elementos de evidencia) y macronutrientes para demorar el desarrollo del agotamiento y otras complicaciones de la enfermedad de VIH.
- Evaluar la seguridad y eficacia de las terapias medicinales complementarias y alternativas—incluyendo intervenciones no farmacológicas, tales como el ejercicio, la nutrición, y los ciclos de dormir—en el manejo de la enfermedad del VIH y sus complicaciones.
- Evaluar las interacciones de los medicamentos con la importancia clínica potencial para los pacientes con la infección de VIH, particularmente las interacciones entre los agentes antiretrovirales y los medicamentos sicotrópicos; desarrollar estrategias para evitar o minimizar el impacto clínico de estas interacciones.

APÉNDICE A:

Institutos y Centros de los NIH

INSTITUTOS Y CENTROS DE LOS NIH

NCI	Instituto Nacional del Cáncer [National Cancer Institute]
NEI	Instituto Nacional de los Ojos [National Eye Institute]
NHLBI	Instituto Nacional del Corazón, Pulmones y Sangre [National Heart, Lung and Blood Institute]
NHGRI	Instituto Nacional de Investigaciones de Genomas Humanas [National Human Genome Research Institute]
NIA	Instituto Nacional sobre el Envejecimiento [National Institute on Aging]
NIAAA	Instituto Nacional sobre el Abuso de Alcohol y Alcoholismo [National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism]
NIAID	Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas [National Institute of Allergy and Infectious Diseases]
NIAMS	Instituto Nacional de Artritis y Enfermedades Músculo-Esqueléticas y de la Piel [National Institute of Arthritis and Musculoskeletal and Skin Diseases]
NICHD	Instituto Nacional de la Salud de Niños y Desarrollo Humano [National Institute of Child Health and Human Development]
NIDCD	Instituto Nacional de la Sordera y otros Trastornos Comunicativos [National Institute on Deafness and Other Communication Disorders]
NIDCR	Instituto Nacional de Investigaciones Dentales y Craniofaciales [National Institute of Dental and Craniofacial Research]
NIDDK	Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y de los Riñones [National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases]
NINDS	Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Embolia Cerebral [National Institute of Neurological Disorders and Stroke]
NIDA	Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas [National Institute on Drug Abuse]
NIHS	Instituto Nacional de Ciencias de la Salud Ambiental [National Institute of Environmental Health Sciences]
NIGMS	Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales [National Institute of General Medical Sciences]
NIMH	Instituto Nacional de Salud Mental [National Institute of Mental Health]

NINR	Instituto Nacional de Investigaciones sobre la Lactancia [National Institute of Nursing Research]
NLM	Biblioteca Nacional de la Medicina [National Library of Medicine]
CC	Centro Clínico Warren Grant Magnuson [Warren Grant Magnuson Clinical Center]
CIT	Centro de Tecnología de Información [Center for Information Technology]
NCCAM	Centro Nacional para la Medicina Complementaria y Alternativa [National Center for Complementary and Alternative Medicine]
NCRR	Centro Nacional para Recursos de Investigaciones [National Center for Research Resources]
FIC	Centro Internacional Fogarty [Fogarty International Center]
CSR	Centro para Análisis Científico [Center for Scientific Review]
NCMHD	Centro Nacional sobre la Salud de Minorías y Disparidades de la Salud [National Center on Minority Health and Health Disparities]
NIBIB	Instituto Nacional de Representación Biomédica y de Bioingeniería [National Institute of Biomedical Imaging and Bioengineering]

APÉNDICE B:

Grupo de Planificación para
Terapéutica de la OAR para el
Año Fiscal 2003

GRUPO DE PLANIFICACIÓN TERAPÉUTICA PARA EL AÑO FISCAL 2003

Participantes fuera de los NIH

Melanie A. Thompson, M.D., Presidenta
Directora Ejecutiva
Investigadora Principal
Consorcio de Investigaciones de SIDA de
Atlanta, Inc.

Sr. David Barr
Director
Foro para Investigaciones Colaborativas en el
VIH

Gina Brown, M.D.
Profesora Auxiliar
Departamento de Obstetricia/Ginecología
Directora Médica de Mujeres
Centro de Cuidado de Mujeres y Niños
Escuela de Médicos y Cirujanos de
la Universidad de Columbia
Centro Médico Presbiteriano de Columbia

Richard E. Chaisson, M.D.
Profesor de Medicina, Epidemiología y Salud
Internacional
Escuela de Medicina de la Universidad de
Johns Hopkins

Sr. Roy T. Eddleman
Presidente y Oficial Ejecutivo Principal
Laboratorios de Espectro

Jerrold J. Ellner, M.D.
Profesor Dotado en las Enfermedades
Contagiosas Surgiendo y Surgiendo
Nuevamente
Universidad de Medicina y Odontología de
New Jersey

Thomas R. Fleming, Ph.D.
Profesor de Bioestadísticas
Departamento de Bioestadísticas
Universidad de Washington

Stephen Gracheck, Ph.D.
Director Superior
Programa de Enfermedades Contagiosas
Investigaciones Farmacéuticas de Parke Davis

Geeta K. Gupta, M.D.
Profesor Asociado Clínico de Medicina
Departamento de Medicina
Centro Educación y de Entrenamiento de
ID/SIDA
Universidad de California en Irvine

Rana Hajjeh, M.D.
División de Enfermedades Bacteriales y
Micóticas
Centro Nacional de Enfermedades Contagiosas
Centros para el Control y Prevención de
Enfermedades

Craig W. Hendrix, M.D.
Profesor Asociado de Medicina, Farmacología,
y Epidemiología
División de Farmacología Clínica
Departamento de Medicina
Escuela de Medicina y Escuela de Higiene y
Salud Pública de la Universidad de Johns
Hopkins

Randi Leavitt, M.D., Ph.D.
Director Superior
Investigaciones Clínicas y Enfermedades
Contagiosas
Merck & Company, Inc.

Judy Lieberman, M.D., Ph.D.

Profesor Asociado de Pediatría
Centro para Investigaciones de la Sangre
Universidad de Harvard

Michael K. Lindsay, M.D., M.P.H.

Director
División de Medicina Fetal Materna
Profesor Asociado
Departamento de Ginecología y Obstetricia
Escuela de Medicina de la Universidad de
Emory
Hospital Memorial Grady

Dennis C. Liotta, Ph.D.

Vicepresidente de Investigaciones
Oficina de Investigaciones
Profesor de Química
Departamento de Química
Universidad de Emory

Sr. Michael Marco

Director
Ciencia Clínica
Junta de Asesoría de la Comunidad
Grupo de Acción de Tratamientos de la
Universidad de Cornell

David J. Pizzuti, M.D.

Vicepresidente
Asuntos Médicos
Laboratorios Abbott

Michael S. Simberkoff, M.D.

Jefe de Enfermedades Contagiosas y Jefe de
Personal
Decano Auxiliar para Asuntos de Veteranos
Centro Médico de Asuntos de Veteranos de
Maniatan
Escuela de Medicina de la Universidad de
Nueva York

Participantes de los NIH

Victoria Cargill, M.D., M.C.S.E., Copresidenta
Directora

Investigaciones y Estudios Clínicos de Minorías
Oficina de Investigaciones de SIDA, NIH

James C. Cassatt, Ph.D.

Director
División de Biología Celular y Biofísica
Instituto Nacional de Ciencias Médicas
Generales, NIH

William R. Duncan, Ph.D.

Director Asociado
Programa de Investigaciones Terapéuticas
División de SIDA
Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades
Contagiosas, NIH

Ellen G. Feigal, M.D.

Director Auxiliar
División de Tratamientos y Diagnóstico de
Cánceres
Instituto Nacional de Cáncer, NIH

Piotr B. Kozlowski, M.D., Ph.D.

Director de Programas
División del Ambiente Neurológico
Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos
y Embolia Cerebral, NIH

Natalie Kurinij, Ph.D.

Director de Programas
División de Investigaciones Colaboradoras
Clínicas
Instituto Nacional de los Ojos, NIH

Barbara E. Laughon, Ph.D

Jefe
Dependencia de Investigaciones de Infecciones
Oportunistas
División del SIDA
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades
Contagiosas, NIH

James McNamara, M.D.

Jefe
Dependencia de Medicina Pediátrica
División del SIDA
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades
Contagiosas, NIH

Lynne M. Mofenson, M.D., FAAP

Jefe Asociado de Dependencia para
Investigaciones Clínicas
Dependencia Pediátrica, de Adolescentes y
Materna del SIDA
Centro para Investigaciones para Madres y
Niños
Instituto Nacional de la Salud del Niño y
Desarrollo Humano, NIH

Carla B. Pettinelli, M.D., Ph.D.

Jefe
Dependencia de Investigaciones de VIH
División del SIDA
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades
Contagiosas, NIH

Nava Sarver, Ph.D.

Jefe
Dependencia de Intervenciones Seleccionadas
Programa de Ciencias Básicas
División del SIDA
Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades
Contagiosas, NIH

Deborah Smith, M.D., M.P.H.

Asesor Experto
Centro del SIDA y Otras Complicaciones
Médicas de Abuso de Drogas
Instituto Nacional de Abuso de Drogas, NIH

Benedetto Vitiello, M.D.

Siquiatra
Intervención de Tratamientos y Prevención de
Adolescentes y Niños
Instituto Nacional de Salud Mental, NIH

Capitán Greg Wood, USPHS

Director Suplemente de Operaciones
Científicas y de Programas
Oficina de Investigaciones del SIDA, NIH

APÉNDICE C:

Lista de Siglas

LISTA DE SIGLAS

ART	terapia antiretroviral
ACTIS	Servicio de información de pruebas clínicas de SIDA
AIDS	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
AITRP	Programa internacional de entrenamiento e investigaciones de SIDA, FIC
ATI	Interrupción de tratamientos analítica
ATIS	Servicio de información de tratamientos de VIH/SIDA
AVEG/HVTN	Grupo de evaluación de vacunas de SIDA/Sistema de pruebas de vacunas de VIH
BSL	nivel de bioseguridad
B/START	Premio de evidencia de ciencia de comportamiento para la transición rápida
CAB	junta comunitaria de asesoría
CBO	organizaciones comunitarias
CDC	Centros para el control y prevención de las enfermedades
CFAR	Centros para investigaciones del SIDA
CIPRA	Programas internacionales comprensivos sobre investigaciones del SIDA
CMV	citomegalovirus
CNS	sistema nervioso central
CSF	líquido cerebroespinal
CTL	linfocitos de células T citotóxicos
DC	célula dendrítica
DHHS	Departamento de la Salud y Servicios Humanos
DNA	ácido desoxirribonucleico
DOT	terapia observada directamente
EBV	virus Epstein-Barr
FDA	Administración de Alimentos y Drogas
FIRCA	Premio de Colaboración de Investigaciones Internacionales Fogarty, FIC
GCP	Prácticas clínicas buenas
GCRC	Centro General de Investigaciones Clínicas

GI	gastrointestinal
GLP/GMP	prácticas buenas de laboratorios/producción buena de fabricación
HAART	terapia antiretroviral altamente activa
HBCU	Escuelas y Universidades Históricamente de Negros
HBV	virus de hepatitis B
HCFA	Administración de Finanzas de Cuidado de la Salud
HCV	virus de hepatitis C
HERS	Estudio de Investigaciones de Epidemiología de VIH
HHV	virus de herpes humano
HIV	virus de inmunodeficiencia humana
HPTN	Sistema de Pruebas de Prevención de VIH
HPV	papilomavirus humano
HRSA	Administración de Recursos y Servicios de la Salud
HVTN	Sistema de Pruebas de Vacunas de VIH
IC	Instituto y Centro
ICC	cáncer cervical invasor
IDU	usuario de drogas por inyección
IHS	Servicio de la Salud de Indios
IUD	dispositivo intrauterino
JCV	virus JC
KS	sarcoma de Kaposi
KSHV	virus de herpes de sarcoma de Kaposi
LRP	Programa de reembolso de préstamo, NIH
MAC	complejo de <i>mycobacterium avium</i>
MCT	transmisión materno-infantil
MDR-TB	tuberculosis resistente a múltiples drogas
MHC	complejo mayor de histocompatibilidad
MSM	hombres que tienen relaciones sexuales con hombres
N9	nonoxynol
NAFEO	Asociación Nacional para Oportunidades Imparciales en la Educación
NGO	organizaciones no gubernamentales

NHL	linfoma no Hodgkin's
NHP	primado no humano
NIH	Institutos Nacionales de la Salud
NRTIs	inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos
OAR	Oficina de Investigaciones de SIDA, NIH
OARAC	Oficina del Consejo de Asesoría de Investigaciones de SIDA
OD	Oficina del Director, NIH
OI	infección oportunista
PHS	Servicio de la Salud Pública
PML	leucoencefalopatía multifocal progresiva
RCMI	Centro de Investigaciones en Institución de Minorías
RCT	prueba clínicas al azar
RFIP	Programa de Infraestructura de Instalaciones de Investigaciones
RNA	ácido ribonucleico
RPRC	Centro Regional de Investigaciones de Primados
SAMHSA	Administración de Servicios de Abuso de Drogas y Salud Mental
SCID	inmunodeficiencia combinada severa
SHIV	virus de inmunodeficiencia humana símico quimérico
SIT	terapia intermitente programada
SIV	virus de inmunodeficiencia símica
SPF	libre de patógenos específicos
STD	enfermedades transmitidas sexualmente
STI	Interrupción de tratamientos estructurados
TB	tuberculosis
TI	interrupción de tratamiento
UNAIDS	Programa Conjunto de las Naciones Unidas sobre el SIDA
VEE	virus de encefalitis equina venezolana
VRC	Centro de Investigaciones de Vacunas
WHO	Organización de Salud Mundial
WIHS	Estudio de VIH entre Agencias de Mujeres

**Oficina de Investigaciones de SIDA, Institutos Nacionales de la Salud
Building 2, Room 4W23A (MSC 0255)
Two Center Drive, Bethesda, Maryland 20892
Tel: 301-496-0358, Fax: 301-402-7769**

**Copias adicionales están disponibles en el sitio del Web de OAR
oar.od.nih.gov**